

采用单四极杆液质联用仪对孟鲁司特钠进行杂质分析

大矢 知佳、井星 大雅、细井 千寻

特点描述

- ◆ 通过 LCMS-2050 可以获得药品中所含主要成分和杂质的分子量信息。
- ◆ 通过源内 CID，在不使用 LC/MS/MS 的情况下即可进行化合物结构分析。

简介

对药物进行痕量杂质鉴定是确保药物质量和安全性的重要环节。日本药典 (JP)、欧洲药典 (EP) 和美国药典 (USP) 等官方文件中均记载了药物中杂质的结构式，一般来说，在杂质分析中广泛采用的是 HPLC-UV 法，而为了对所检测到的杂质进行进一步的准确鉴定，还可以连接质谱分析仪以获取杂质的分子量信息。

本报告中介绍了一个应用示例，即采用高效液相色谱仪 Nexera™ 系列产品和质谱分析仪所组成的 LCMS-2050 系统来分析孟鲁司特钠中的杂质。孟鲁司特钠作为支气管哮喘和过敏性鼻炎的治疗药物，收载于日本药典第十七修订版中。在本项测定中，不仅确认了杂质的分子量，还使用源内 CID 进行了结构分析。

孟鲁司特钠的分析条件

根据日本药典 (JP) 所记载的孟鲁司特钠 (图 1) 的制备步骤，使用孟鲁司特钠标准品制备试验溶液 A (1mg/mL)，进行系统适用性试验。分析条件详见表 1 和表 2。所使用的 LCMS-2050 设备与 LC 设备的尺寸大致相同，可以与现有 LC 系统 (如 Nexera 系列产品和 i 系列产品) 连接，成为 LC 系统的一个集成部件。

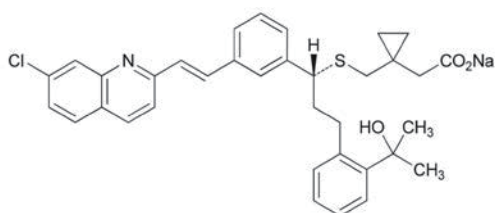


图 1 孟鲁司特钠的结构式



图 2 Nexera™, LCMS™-2050 系统

表 1 LC 分析条件

系统	: Nexera XR
色谱柱	: Shim-pack Scepter™ Phenyl-120 ^{†1} (50 mm × 2.1 mm 内径, 1.9 μm)
流动相	: A: 水/甲酸=2000:3 B: 乙腈/甲酸=2000:3
流速	: 0.25 mL/min
时间程序	: B 浓度 45% (0-3 min) → 65% (16 min) → 45% (16.1-25 min)
柱温	: 30 °C
进样量	: 10 μL
样品瓶	: 岛津 LabTotal™, LC 1.5 mL, 玻璃 [‡]
检测	: 238 nm (SPD-M40)

*1 P/N: 227-31063-03 *2 P/N: 227-34001-01

表 2 MS 分析条件

离子化	: ESI/APCI (DUIS™), 正模式
模式	: MS 扫描 (m/z100-1000)
雾化气流量	: 3.0 L/min
干燥气流量	: 5.0 L/min
加热气流量	: 7.0 L/min
DL 温度	: 250 °C
脱溶温度	: 400 °C
接口电压	: 3.0 kV
Qarray 电压	: 80 V

LC 分析结果

使用本系统对孟鲁司特钠溶液进行分析，得到的 UV 色谱图如图 3 所示。主要组分孟鲁司特的保留时间为大约 9.7 分钟处，在其前后检测到多个杂质谱峰。

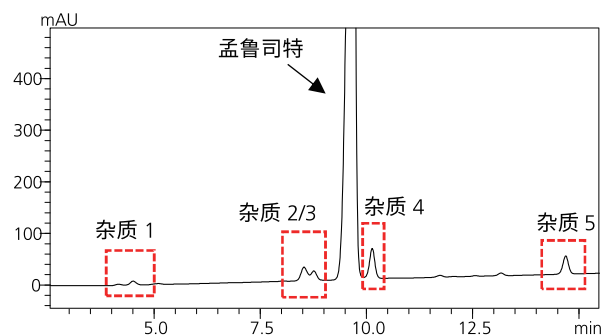


图 3 孟鲁司特钠的 UV 色谱图

MS 分析结果

本节中的示例展示了如何基于 LCMS-2050 获取的数据来确认和考察各杂质组分的分子量。图 4 与图 3 对应的同一次分析，图 4 所展示的是通过 MS 扫描测定的 TIC (总离子色谱图)。同样地，图 4 中也检测到了杂质 1~5 的显著谱峰 (图 4)。

JP 中记载了 6 种孟鲁司特的有关物质，并报告了各有关物质的相对保留时间。表 3 中列出了相对保留时间与杂质 1~5 大致相同的有关物质。由图 5 可以看出，杂质 4 为 m/z 570，杂质 5 为 m/z 568，与 JP 记载的有关物质 E 及 F 的分子式信息一致。杂质 1~3 也同样与 JP 所载信息一致。

表 3 孟鲁司特及其相关物质

JP 记载的有关物质	杂质	相对保留时间	分子式
A	1	0.4	$C_{35}H_{36}NO_4SCl$
C/D	2/3	0.9	$C_{41}H_{46}NO_5S_2Cl$
孟鲁司特	-	-	$C_{35}H_{36}NO_3SCl$
E	4	1.2	$C_{34}H_{32}NO_3SCl$
F	5	1.9	$C_{35}H_{34}NO_2SCl$

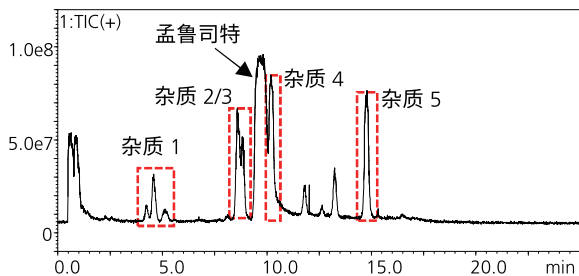


图 4 孟鲁司特钠的 TIC

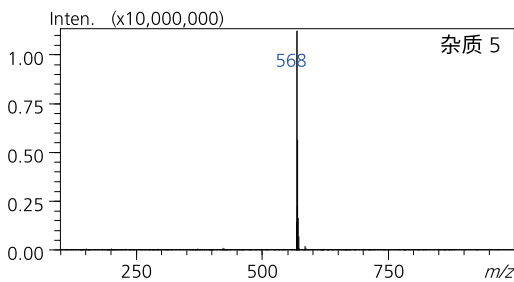
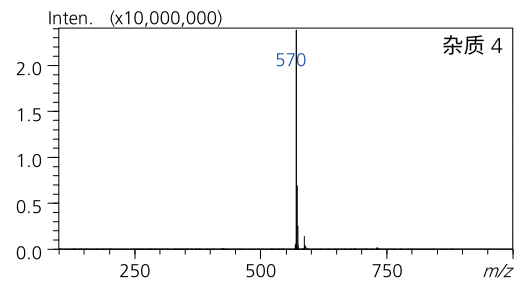


图 5 孟鲁司特钠中杂质 4/5 的质谱

通过源内 CID 进行结构分析

通过调整 LCMS-2050 Qarray 电压，使部分离子裂解 (源内 CID)，不仅可以获得分子量信息，还可以获得分子结构信息。裂解的离子被称为碎片离子。

图 6 显示了通过源内 CID 获得的杂质 4 的质谱图。根据 JP 记载的有关物质 E 的结构式 (图 7)，对各离子碎片进行推测 (表 4)。经确认，理论质量值和实测质量值一致。

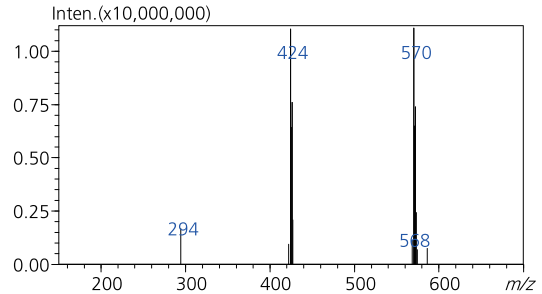


图 6 杂质 4 的源内 CID 质谱

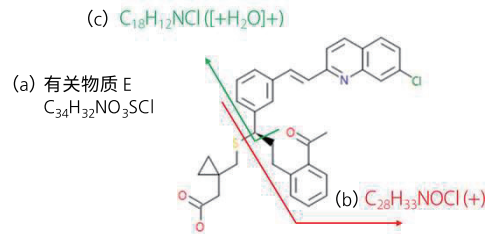


图 7 有关物质 E 的结构式及其可能产生的碎片

表 4 有关物质 E 的质子化分子和离子碎片的理论值和实测值

所推测离子的分子式	理论值	实测值
(a) 质子化分子: $C_{34}H_{32}NO_3SCl$	570	570
(b) 离子碎片: $C_{28}H_{33}NOCl(+) $	424	424
(c) 离子碎片: $C_{18}H_{12}NCl(+(H_2O)+) $	294	294

结论

采用单四极杆质谱仪 LCMS-2050，可以确定药品中所含主要成分和杂质的分子量。此外，通过源内 CID，在不使用 LC/MS/MS 的情况下，也可进行化合物的结构分析。本流程也适用于其他领域产品的痕量杂质分析。

岛津应用云



Nexera、LCMS、Shim-pack Scepter 及 SHIMADZU LabTotal 是岛津制作所株式会社在日本及其他国家注册的商标。



岛津企业管理 (中国) 有限公司
岛津 (香港) 有限公司

<http://www.shimadzu.com.cn>

用户服务热线电话: 800-810-0439
400-650-0439

免责声明:

* 本资料未经许可不得擅自修改、转载、销售;
* 本资料中的所有信息仅供参考, 不予任何保证。
如有变动, 恕不另行通知。

第一版发行日: 2022 年 2 月